

Kann Verhaltensplastizität als Mikroereignis der synaptischen Differenzierung verstanden werden?

Is behavioural plasticity comprehensible as a micro-event in synaptic differentiation?

R. SCHMIDT, Arbeitskreis Neurochemie, Zoologisches Institut der J. W. Goethe-Universität, Postfach 11 19 32, Siesmayerstraße 70, D-6000 Frankfurt am Main

Wie vom Menschen, ist aus zahlreichen Lernexperimenten an Versuchstieren bekannt, daß auf den Erwerb eines neuen Verhaltens eine kritische Zeitspanne folgt, während der ein Langzeitgedächtnis gebildet werden kann (Gedächtniskonsolidierung), aber nicht gebildet werden muß. Bei der Suche nach den materiellen Grundlagen der Gedächtniskonsolidierung fällt auf, daß die biochemischen Halbwertszeiten der Gehirnproteine so kurz sind, daß sie selbst nicht als Speicherstrukturen für neu erlernte Verhaltensweisen in Frage kommen. Bestimmte Proteine mit hoher Umsatzrate können aber durchaus an Reaktionen beteiligt sein, die zu funktional relevanten, feinstrukturellen Veränderungen führen, zumal eine Inhibition der Proteinbiosynthese auch die Gedächtniskonsolidierung verhindert.

Antikörper gegen spezifische Proteine des Goldfischgehirns (Ependymine) interferieren mit verschiedenen Prozessen zentralnervöser Plastizität: 1. Nach Durchtrennung des optischen Nerven verhindern ins Gehirn infundierte Antikörper die aktivitätsabhängige Verschärfung der retinotectalen Projektion regenerierender Fasern (Schmidt J, Shashoua V 1987: *Neurosci* 22, S254). 2. Die Erinnerung an ein vestibulomotorisches Verhaltenstraining (Schwimmen mit einem Floß) und 3. die Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses nach einem assoziativen Vermeidungslernen in einer Wechselkammer (Rotlicht als konditionierender Reiz vor einem Elektroschock) werden durch die Antiseren blockiert, wenn diese den Goldfischen bis zu 24 Stunden nach der Verhaltensakquisition in die Hirnventrikel injiziert werden. Die Befunde sprechen für eine Beteiligung der Antigene (Ependymine) an Prozessen der synaptischen Differenzierung, die sowohl bei der Regeneration als auch bei der Verhaltensplastizität entweder an neuronalen Zelloberflächen oder im extrazellulären Kompartiment ablaufen.

Ependyminartige Immunreaktivität wurde in Pyramidenzellen des Tectum opticum sowie in Axonen und Wachstumzapfen explantierter Ganglienzellen der Retina nachgewiesen. Der Einbau radioaktiver Aminosäuren in die Proteine und quantitative Messungen mit einem spezifischen Radioimmunoassay zeigten darüber hinaus, daß die Ependymine in die Extrazellulärflüssigkeit des Goldfischgehirns sekretiert werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit cDNA-Sequenzierungen der Ependymin-Vorstufen, die eine abspaltbare N-terminale Signalsequenz besitzen, wie sie für sekretorische Proteine typisch ist (Hoffmann W et al 1987: *Abstr Eur Soc Neurochem*, im Druck). Die Synthese und die Sekretion der Ependymine werden sowohl durch die (operante) vestibulomotorische als auch durch die klassische Konditionierung stimuliert.

Ependymine reagieren auf das Ionen-Milieu: Sie binden radioaktives Calcium, und sie können bei der Isolierung gemeinsam mit einer EDTA-sensitiven Metallo-Proteaseaktivität aufgereinigt werden. In vitro polymerisieren sie in Abwesenheit von Calcium-Ionen (vgl. Shashoua V, Holmquist B 1986: *J Neurochem* 47, 738).

Es wird deshalb angenommen, daß die Calcium-Konzentration auch im synaptischen Spalt Konfigurations- und Konformationsänderungen an sekretierten Ependyminmolekülen auslöst, und dadurch ihre Wechselwirkungen mit synaptischen Membranen steuert: Der Calcium-Gehalt sinkt durch die synchrone Aktivität benachbarter Neuronen (benachbarte retinale Ganglienzellen oder Neuronen mit assoziierbaren Erregungen) und führt zur Vernetzung der extrazellulären Matrix. Da die Calcium-Ionen nicht dauerhaft intrazellulär sequestriert bleiben können, bewirkt die nachfolgende Calcium-Freisetzung den beschleunigten Abbau der monomeren Ependymine.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.